

SIGG
52° CONGRESSO
Firenze 28.11 - 2.12.2007

P. Carbonin
La ricerca gerontologico-geriatrica ed il
progresso "sostenibile".

Un mito rozzo che ha prodotto delusioni e catastrofi. Il mondo migliora senza ricette indiscutibili. IL GRANDE FALLIMENTO DELL'IDEA SBAGLIATA DI PROGRESSO. (C. Magris: Corriere della Sera 31.12.2006)

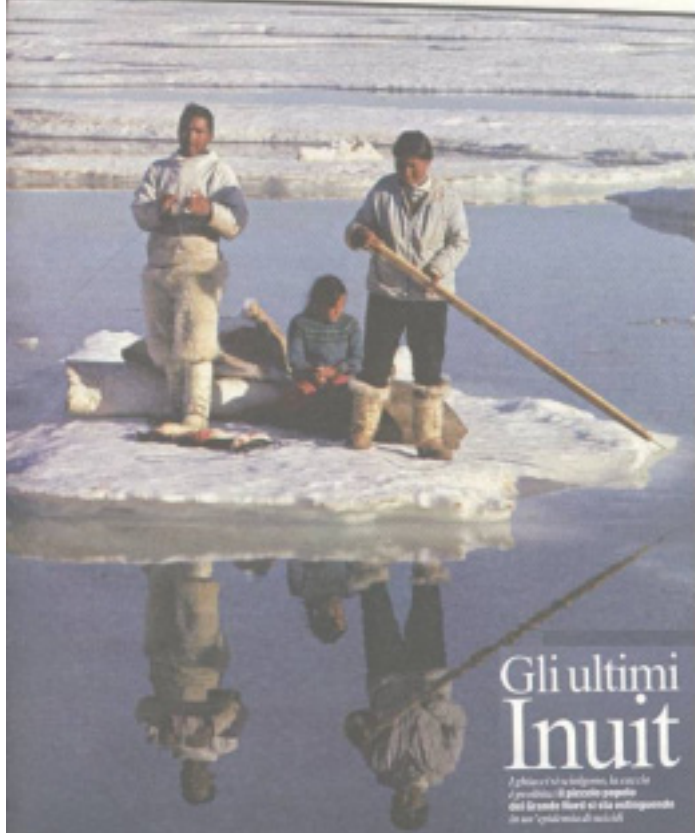
“...Se il tronfio e ottuso ottimismo circa il fatale ed infinito accrescimento del benessere dell'umanità è caduto da un pezzo, oggi è **il progresso in sé che appare a rischio o insostenibile**. In vari campi (dallo sfruttamento alla fine suicida delle risorse del pianeta alla **scienza che sembra mutare la stessa natura umana**, dalla dimensione globale non più controllabile assunta da ogni fenomeno politico al meccanismo coatto di un sistema produttivo che deve produrre sempre di più) l'evoluzione e lo sviluppo dell'umanità non si identificano più con il progresso, ma talora assumono l'aspetto di un inarrestabile e autodistruttiva degenerazione..”

LA DOMENICA

DI Repubblica

DOMENICA 7 OTTOBRE 2007

- La memoria - Scuole Maa
- La ricchezza - Le vite segre



Il reportage Grandi vecchi

*Produce grandi documenti, le sue radici affondano
per decenni nella terra e nella cultura di famiglia
il grande poliziano - come diventa l'uomo del Nord - va colto
quasi tutti in una sua vita di lavoro duro.*



COME ARRIVARE A MILLE ANNI D'ETA' SECONDO

A de Grey. Proceedings SpoletoScience Conference 2005; Laterza ed,2006, pp 49-63



SENS (Strategies for Engineered Negligible Senescence)
A practical approach to developing real anti-aging medicine
site:www.sens.org



\$ 3,5m for SENS research

TIPO DI DANNO

RIPARAZIONI PROPOSTE

Atrofia cellulare	Cellule staminali, GH, attività fisica
Senescenza/tossicità cellulare	Ablazione delle cellule non idonee
Mutazioni oncogeniche	WILT (Interdizione accorciamento telomeri intero organismo)
Mutazioni mitocondriali	Espressione allotopica di 13 proteine
Aggregati intracellulari	Idrolasi microbica
Aggregati extracellulari	Fagocitosi immunomediata
Crosslink extracellulari	Rottura molecolare di AGE

SENS is a detailed plan for curing human aging. SENS is an engineering project, recognising that aging is a medical condition and that medicine is a branch of engineering.

The traditional gerontological approach to life extension is to try to slow down this accumulation of damage. This is a misguided strategy, firstly because it requires us to improve biological processes that we do not adequately understand, and secondly because it can even in principle only retard aging rather than reverse it.

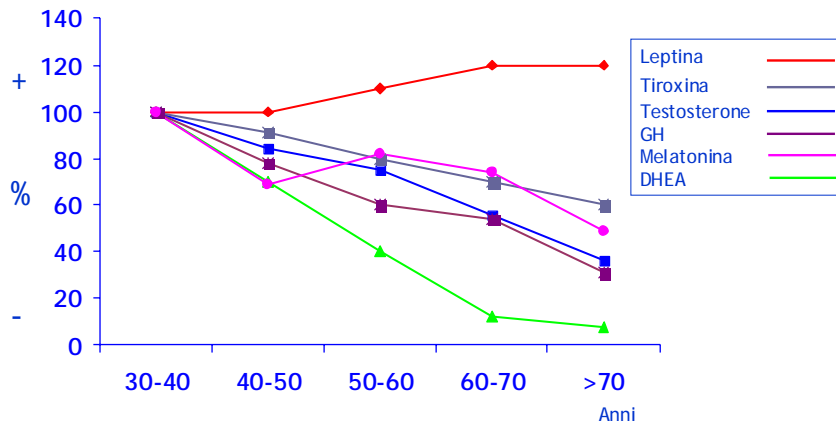
An even more short-termist alternative is the geriatric approach, which is to try to stave off pathology in the face of accumulating damage; this is a losing battle because the continuing accumulation of damage makes pathology more and more inescapable.

Instead, the engineering (SENS) strategy is not to interfere with metabolism per se, but to repair or obviate the accumulating damage and thereby indefinitely postpone the age at which it reaches pathogenic levels.



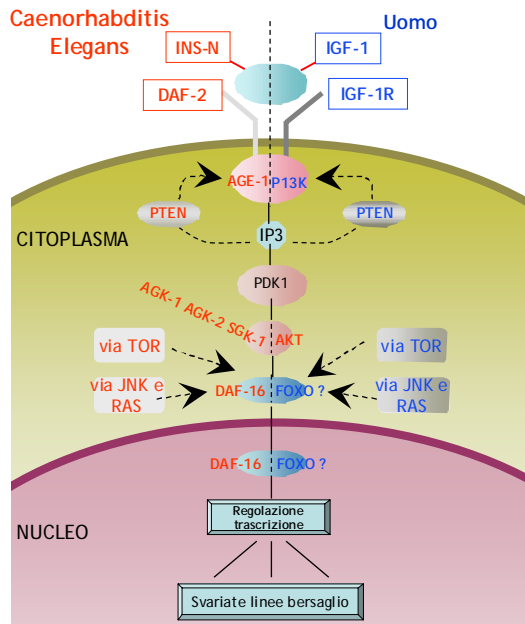
VARIAZIONI ETA'-DIPENDENTI DI ALCUNI ORMONI

Rev Urol 2003



RISULTATI ORMONI ANTINVECCHIAMENTO

	AZIONI ANTINVECCHIAMENTO	RISULTATI TRIAL CLINICI
DHEA e DHEA-S	< aterosclerosi, > sensibilità insulina, < neoplasie, > massa magra e < massa grassa, immunoregolazione, > umore, sessualità, benessere, > Densità minerale ossea, < turbe menopausa, < cortisolemia	No risultati performance, sensibilità insulina e qualità vita. [NEJM 2006]. Studio longitudinale: no rapporto a performance e livello DHEA e DHEA-S [J Clin Endocrinol Metab. 2006]
Leptina	> densità minerale ossea, > massa muscolare	Mancano studi anziano
Melatonina	> funzioni neuroimmunoendocrine; terapia Alzheimer?	Casistiche esigue. Risultati negativi insonnia in m. Alzheimercasì [Sleep 2003]
Estrogeni	Caduta postmenopausa: alterazioni termoregolazione, disforia, alterazioni genitali esterni, alterazioni sessualità, > rischio patologie aterosclerotiche, > osteoporosi e fratture di femore.	> mortalità cardiovascolare, > mortalità embolia polmonare, < mortalità cancro del colon, < fratture di femore; mortalità totale sovrapponibile al placebo [JAMA 2002].
Ormone crescita	Alterazione asse GH - IGF-1 = sarcopenia e < performance fisica e > rischio di fragilità; > massa grassa e < sensibilità all'insulina con > rischio diabete tipo 2; > mortalità cardiovascolare.	> massa magra e < massa grassa; modesto, > forza solo maschi; > diabete e tunnel carpale [JAMA 2002]. Terapia antinvecchiamento Illegale [JAMA 2005]
Testosterone	Calo del testosterone: aumento FSH e LH (andropausa); > sindrome metabolica; > rigidità arterie; anemia	Risultati inconclusivi: [NEJM 2006]; [JAMA 2002]. Rischio Ca prostata



*PUBBLICO O
PRIVATO ?*

*ANALOGIE TRA LA VIA
INSULIN-LIKE GROWTH
FACTOR MODULANTE
LA LONGEVITA' DI
CAENORHABDITIS
ELEGANS ED UNA
SIMILE DELL'UOMO.*

Nat Rev Genet. 2006

ENDOCRINE REGULATION OF AGEING

Nature Rev Mol Cell Biol 2007; 8: 681-91

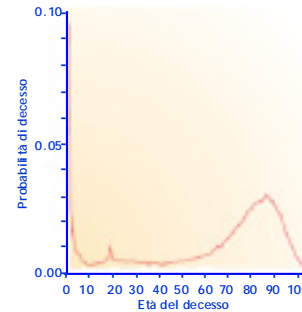
- “..The relationship between insulin signalling and ageing is more complicated in mammals than in lower metazoas...”
- Dramatic reductions in insulin signalling lead to metabolic disarray and shortened lifespan. Insulin-receptor knockout mice die in early neonatal life of diabetic ketoacidosis...
- Cell non-autonomous aspects of several ageing pathways suggest that other endocrine regulators of ageing remain to be identified..”

THE QUEST FOR GENETIC DETERMINANTS OF HUMAN LONGEVITY: CHALLENGES AND INSIGHTS.

Nat Rev Genet. 2006 , 7: 436-48

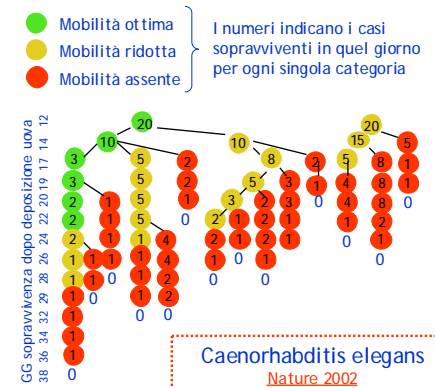
"...Manipulations of more than 100 genes have been found to increase longevity in *Caenorhabditis elegans*. This is in contrast to initial expectation that a few rate-limiting targets modulate ageing..."

....Although there are many biologically plausible candidates for genes that influence human lifespan, only one finding [APO-E] has so far been replicated.."



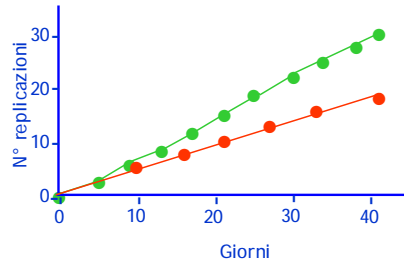
Uomo
Nat Rev Gen 2006

TREND MORTALITA': FENOMENO STOCASTICO IN TUTTA LA SCALA BIOLOGICA ?

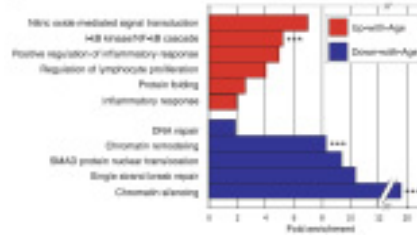
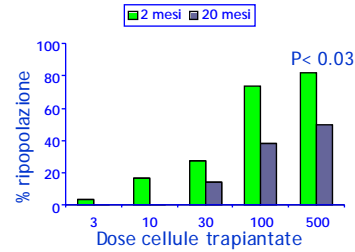


TOPINO TRANSGENICO CON MUTAZIONE DI LIGASE IV:
 INCAPACITA' A MANTENERE COSTANTE IL NUMERO
 DELLE CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Wild type --- Lig4y288c



Nature 2007 Jun 7;447:686-90



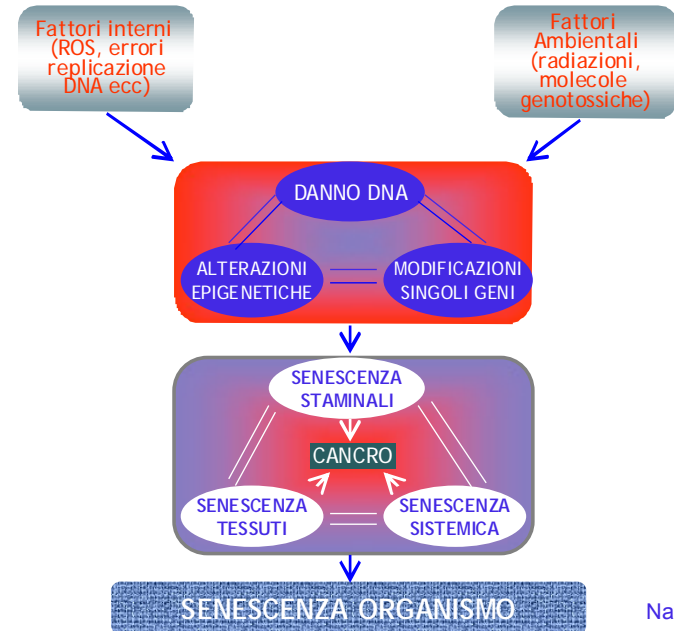
"...Expression analysis of more than 14000 genes identified 1500 that were age-induced and 1600 that were age-repressed... we speculate that these epigenetic changes could drive many of the manifestations of age."

PLoS Biol. 2007 Aug;5(8):e201.

FROM STEM TO STERN

Nature 2007; 449: 288-91

".. The juxtaposition of these studies raises a conundrum similar to that of 'chicken or egg': do age-related epigenetic changes render DNA more susceptible to damage, or does DNA damage underlie epigenetic changes? ...
More importantly for regenerative medicine, are these epigenetic changes (and thus possibly ageing) reversible?
Are these observations true for adult stem cells in other tissue, particularly tissues with much lower cellular turnover than the blood?.."



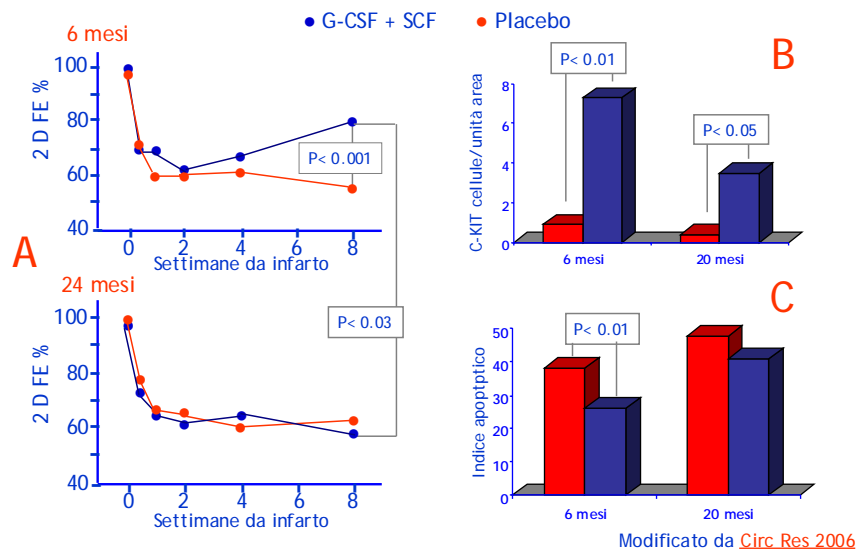
REGENERATING THE HEART

Nature Biotechnol 2005; 23: 845-54

"...The cell therapy community must not follow the trajectory of clinical gene therapy, where a serious clinical complication set the field back many years...."

Regenerative biology will bring together basic scientist and clinicians developmental biologists and engineers, compelling us to expand our understanding of cell biology in order to grow new tissues..."

FATTORI CRESCITA STAMINALI E INFARTO SPERIMENTALE



HOW STEM CELLS AGE AND WHY THIS MAKES US GROW OLD.

Nature Rev Mol Cell Biol. 2007; 8: 703-09

“...We believe that a further, more precise mechanistic understanding of this process will be requested before this knowledge can be translated into human anti-ageing therapies. For the time being, the most prudent, clinically validated advice appears still to be: don't smoke, eat reasonably and take exercise.”

Funding for practice-oriented clinical research.

Lancet 2006; 368: 262-66

	Medical Research Council	Welcome Foundation	British Heart Foundation	Cancer Research UK
Meccanismi di base	41,2	49,2	27,5	24,3
Eziologia	38,5	40,5	48,8	35,2
Farmacologia	5,6	4,3	9,3	17,3
Totale sperimentali	85,3	94,0	85,6	76,8
Prevenzione	2,9	1,9	1,8	2,1
Diagnostica	4,5	1,7	6,0	6,1
Valutazione trattamenti	4,5	1,7	5,2	12,7
Totale medicina clinica	11,9	5,3	13,0	20,9
Disease management	1,2	0,2	0,8	2,9
Servizi sanitari	1,6	0,5	0,6	0,4
Totale ricerca sanitaria	2,8	0,7	1,4	3,3

“Una società che trascura
l'eccellenza dell'idraulica solo
perché si tratta di idraulica, ma
apprezza la mediocre filosofia solo
perché si tratta di filosofia,
rapidamente diverrà una società in
cui sia le sue tubazioni che le sue
teorie faranno acqua”

JW Gardner (1961)



“Mi piace pensare che i miei dipinti siano come
un qualcosa che venga da memorie della
coscienza collettiva. Essi sono popolati da
caratteri a cui voi non sapreste associare alcun
nome. Rappresentano, però, attimi vicini a
qualcosa di caro e familiare.”

J.W. Gardner

NEL CONFLITTO TRA BIOGERONTOLOGIA E ANTIAGING MEDICINE, FRECCIE NEL SUO ARCO LE HA ANCHE LA GERIATRIA ?

"...i biogerontologi stanno nei loro laboratori e i loro computer hanno già qualcosa da spartire con i proponenti della Accademia Americana di Medicina Anti-Invecchiamento che stanno inseguendo la fontana della giovinezza con dispendiosi ed inutili interventi. Noi, come geriatrici, ben lontani dalle fantasie di una vita eterna e ancor di più lontani dalla fontana della giovinezza, continueremo a restare in trincea per curare i nostri malati, cioè i più vecchi, i più complessi e vulnerabili tra tutti i pazienti."

Hazzard W.R. JAGS 2005; 53: 1434-35

